

LRP4 抗体阳性的肯尼迪病患者一例临床表现及其家系基因分析

庞咪 付俊 宋佳 高鑫雅 李刚 张杰文 马明明

河南省人民医院神经内科, 郑州 450003

通信作者: 马明明, Email: macklon12@163.com

【摘要】 本研究通过回顾分析一例 LRP4 抗体阳性的肯尼迪病患者临床及其家系基因结果, 探讨 LRP4 抗体在肯尼迪病中作用及其家系基因特点; 发现该抗体可能为疾病加重因素, 亦不能排除合并重症肌无力, 家系基因研究发现 4 位女性携带者。

【关键词】 延髓-脊髓萎缩, X-连锁; 肯尼迪病; LRP4 抗体; 基因检测

基金项目: 国家自然科学基金(面上项目)(81873727)

DOI:10.3760/ema.j.cn112137-20200319-00845

肯尼迪病是遗传性神经系统变性疾病, 相对罕见, 合并抗低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 抗体(LRP4)抗体阳性者目前国内外尚未见报道; 球部起病的患者肯尼迪病患者容易与重症肌无力相混淆, 尤其合并出现 LRP4 抗体阳性时; 本文报道 1 例 LRP4 抗体阳性的肯尼迪病患者并对其家系进行分析, 提高临床工作者对该病认识。

一、对象与方法

1. 对象: 本研究为回顾性临床病例观察, 患者为 2018 年 9 月在河南省人民医院住院治疗的 1 例男性患者, 38 岁, 主因“言语不清 2 年余, 双下肢无力 1 年”入院, 患者有阳性家族史, 经患者及家属知情同意后, 本研究对患者及其母亲、兄弟、妹妹及女儿进行详细的病史询问, 并进行基因检测, 绘制如下家系图(图 1)。

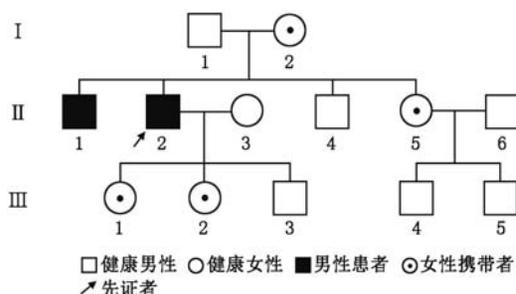
2. 辅助检查: 详细询问病史, 收集患者及其部分家系成员的临床资料, 对患者进行血常规、肝肾

功能、电解质、心肌酶谱、免疫、凝血、心电图、胸部 CT 等一般情况进行评估, 并完善重症肌无力(MG)相关抗体检测、神经电生理检查及重复频率电刺激, 乳腺彩超、肺功能、性激素六项、头颅 MRI 及肌肉活检。

3. 雄激素受体基因突变检测: 患者及 6 个家人均接受了雄激素受体(AR)基因突变检测。具体步骤为: 患者留取外周静脉血 5 ml, 用 EDTA 抗凝管采集, 然后通过酚氯仿法抽提外周血基因 DNA, 多重 PCR 扩增 AR 基因 1 号外显子, 随后采用毛细管电泳法检测(CAG)重复次数。所有患者均签署基因诊断知情同意书。本研究经河南省人民医院伦理委员会审查批准, 先证者签署了知情同意书。

二、结果

1. 患者临床特征: 患者男, 38 岁, 主因“言语不清 2 年余, 双下肢无力 1 年”于 2018 年 9 月入院; 患者入院 2 年前无明显诱因出现言语不清, 表现为声音沙哑、吐字含糊, 伴疲劳不耐受现象, 尤其说话时间长后症状明显, 休息后可缓解, 偶尔伴有饮水呛咳, 无肢体无力、胸闷, 无晨轻暮重现象; 入院 1 年前患者出现双下肢无力, 上下楼梯费力, 伴有双上肢震颤及间断夜间胸闷, 自觉有肌肉跳动, 未给予治疗; 入院 2 个月前自觉双侧面部肌肉跳动; 家族史: 患者哥哥有相似症状; 患者母亲自幼体力较同龄人差, 以及患者一女儿走路时容易摔跤; 查体神清, 精神可, 高级皮质功能正常, 构音障碍, 双侧闭目、鼓腮力弱, 可见舌肌萎缩及舌肌纤颤, 四肢近端肌力 4 级, 远端肌力 5 级, 双上肢腱反射减弱, 双下



注: II₁, II₂ A(CAG)重复扩增, 次数分别为 44 次, 45 次; I₂, II₅, III₁, III₂ 为携带者, CAG 重复扩增次数分别为 27/45 次, 16/46 次, 20/46 次, 20/46 次; II₃ 基因检测正常

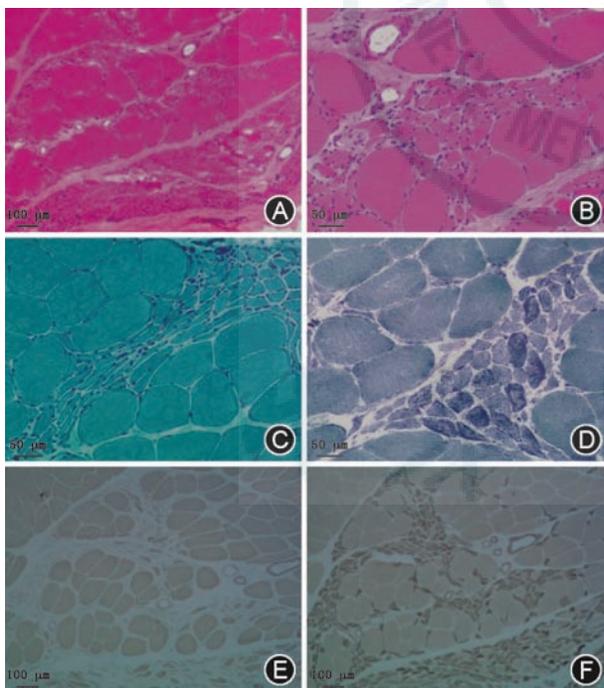
图 1 患者家系图

肢腱反射未引出,病理征阴性,无感觉障碍;给予溴吡斯的明治疗患者肢体无力症状有所好转。

2. 辅助检查:肌酸激酶(CK):486 U/L(参考值 0~194 U/L),抗核抗体(ANA):1:100,性激素六项:促黄体激素 12.0 U/L(参考值 1.2~8.6 U/L),催乳素 18.2 ng/ml(参考值 2.64~13.13 ng/ml),雌二醇 66.1 pg/ml(参考值 <53 pg/ml);MG 抗体检测:LRP4 抗体:阳性,AChR 抗体、MuSK 及 Titin 抗体阴性;肺功能:肺通气功能正常;超声:双侧乳腺发育;胸部 CT:双侧胸膜局限性稍增厚;头颅 MRI:未见明显异常;电生理+RNS:延髓、颈、胸、腰段可见慢性失神经及进行性失神经改变;双侧腓肠神经感觉传导波幅降低;可见低频递减现象。

3. 肌肉活检病理:患者神经源性合并肌源性损害;HE 及改良 Gomori 染色可见肌纤维大小不等,可见萎缩及代偿肥大肌纤维,萎缩的肌纤维呈圆形或角形,NADH 染色可见肌纤维内酶活性分布不均,未见靶或靶样纤维,ATP 酶染色可见群组化现象,萎缩的肌纤维累及两型(图 2)。

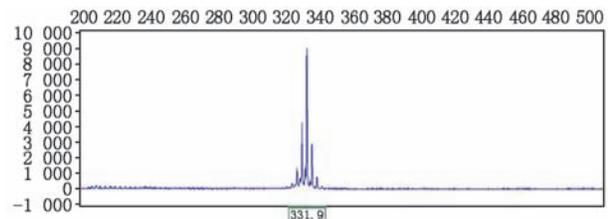
4. 基因检测结果:患者及其哥哥 AR 基因 1 号



注:HE 为苏木精伊红;MGT 为改良 Gomori 三色;NADH 为还原型辅酶 I 四氮唑蓝还原酶;ATP 为三磷酸腺苷酶

图 2 患者肌肉活检病理结果 A:萎缩及代偿肥大肌纤维(HE 染色 $\times 40$);B:萎缩的肌纤维呈圆形或角形(HE 染色 $\times 100$);C:肌纤维大小不等(MGT 染色 $\times 100$);D:肌纤维内酶活性分布不均,未见靶或靶样纤维(NADH 染色 $\times 100$);E:群组化现象[ATP 酶染色(pH4.2) $\times 40$];F:萎缩的肌纤维累及两型[ATP 酶染色(pH4.2) $\times 40$]

外显子(CAG)异常重复扩增,重复次数分别为 45 次(图 3)、44 次,家系中患者母亲、妹妹及其两个女儿为携带者,扩增次数分别为 27/45 次、16/46 次、20/46 次、20/46 次。



注:雄激素受体基因 1 号外显子 CAG 重复次数 45 次(<35 次)

图 3 患者经毛细管电泳法基因检测

三、讨论

肯尼迪病(Kennedy's disease),又称脊髓延髓肌萎缩症(spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA),呈 X 连锁隐性遗传,由 AR1 号外显子上 CAG 异常重复扩增所致。该病呈慢性病程,逐渐进展,表现为进行性构音障碍、舌肌萎缩、纤颤、四肢无力、肌肉萎缩^[1]。除神经系统症状外,患者多伴有雄激素功能低下表现。电生理检查可发现广泛神经源性损害。该患者出现构音障碍,舌肌萎缩、纤颤及双下肢无力,检查示乳腺发育、性激素异常,电生理检查广泛神经源性损害,感觉神经传导速度减慢、波幅下降,符合肯尼迪病表现,但 RNS 低频递减却不常见。肯尼迪病患者可在疾病早期出现疲劳感,RNS 出现低频递减,甚至其阳性率高于 MG 及肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者^[2-3],单纤维肌电图可见阻滞及 jitter 增宽现象,其可能原因为(1)随着运动神经元变性加重,成熟的神经末梢侧支很难建立,神经肌肉接头传递障碍;(2)运动神经元再生能下降,或者在有效的侧支形成之前已经死亡。

MG 是一种自身免疫性神经肌肉接头疾病,由抗体结合并攻击突触后膜所致。2011 年有学者血清阴性的 MG 患者中检测到 LRP4 抗体^[4]。

该患者出现球部及四肢近端无力,伴疲劳不耐受,LRP4 抗体阳性、RNS 示低频递减,新斯的明试验阳性,提示该患者为 LRP4-MG。但该患者无明显晨轻暮重现象,可能是肯尼迪病掩盖了患者症状。研究显示 LRP4-MG 临床相对较轻,常表现为眼肌型或轻度全身型,对常规治疗如溴吡斯的明及激素反应较好^[5]。该患者临床症状轻,胸部 CT 未发现异常,口服溴吡斯的明后症状有所改善,与目前文献报道基本一致。但 LRP4 抗体并非 MG 特异性抗体,Tzartos 等^[5]报道在 ALS 患者中可检测到

LRP4 抗体;此外,该抗体可出现在 Lambert-Eaton 综合征及视神经脊髓炎患者,但正常人群尚未检出阳性结果^[6]。国内外报道均未见肯尼迪病合并 LRP4 抗体病例,该患者是否合并 MG 亦或者仅仅是 LRP4 抗体阳性的肯尼迪病尚有待于进一步随访观察;而抗体在肯尼迪病中的作用,是否存在免疫因素参与,加重临床症状仍有待于更多病例的积累。

AR 基因 1 号外显子(CAG)重复拷贝次数超过 35 次为肯尼迪病诊断标准。该家系中,患者及其哥哥为患病者,其母亲、妹妹及两个女儿为携带者。文献报道肯尼迪病患者出现肢体无力的平均年龄为 44 岁,构音障碍为 50 岁,饮水呛咳为 54 岁,该患者以球部症状起病,发病年龄为 36 岁,明显年轻化,考虑可能与患者合并 LRP4 抗体有关。肯尼迪病是 X 连锁隐性遗传病,男性发病,对女性携带者,国外文献报道其有明显临床异质性,可表现为无症状,也可表现为轻微的肌肉抽搐、肩带肌及舌肌无力、萎缩,少数患者会出现球部症状^[7],腱反射消失,肌电图及肌肉活检显示失神经改变等典型表现,目前对其机制研究有限,可能为 AR 基因扩增形成的多聚谷氨酸毒性具有显性病理效应所致^[7]。国内研究仅在个别家系中发现有女性携带者,均为无症状患者^[8]。本家系中检测出 4 位女性携带者,患者母亲自幼体力较同龄人稍差,但至患者发病时仍能正常生活,患者小女儿 4 岁起走路时容易摔跤,患者妹妹及大女儿目前尚无临床症状,需加强随访观察。由此看来,女性携带者可能从幼年就会出现不典型症状,但其进展相当缓慢;遗憾的是 II₅(患者妹妹),其 CAG 重复数为 16/45,推测其儿子可能也是患者,但目前未能对其两个儿子进行基因

检测,后续工作中需完善该检查。临床中遇到类似情况时应该注意对其家系可能累及成员进行基因检测,早期识别携带者及可能的患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lieberman AP. Spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148: 625-632. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00040-5.
- [2] Bernstein LP, Antel JP. Motor neuron disease: decremental responses to repetitive nerve stimulation[J]. *Neurology*, 1981, 31(2):204-207. DOI: 10.1212/wnl.31.2.202.
- [3] Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, et al. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS[J]. *Muscle Nerve*, 1994, 17(7):747-754. DOI: 10.1002/mus.880170708.
- [4] Richman DP. Antibodies to low density lipoprotein receptor-related protein 4 in seronegative myasthenia gravis [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(4): 434-435. DOI: 10.1001/archneurol.2011.2855.
- [5] Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(2):80-87. DOI: 10.1002/acn3.26.
- [6] Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis[J]. *J Autoimmun*, 2014, 52: 139-145. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.004.
- [7] Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families[J]. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10(6): 391-397. DOI: 10.1016/S0960-8966(99)00132-7.
- [8] 范润萍,张龙一,张杰,等.基因检测确诊一例肯尼迪病及其家系的调查分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(6): 750-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.06.015.

(收稿日期:2020-03-19)

(本文编辑:朱瑶)